

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

27 JAN 2005

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/021007 A1

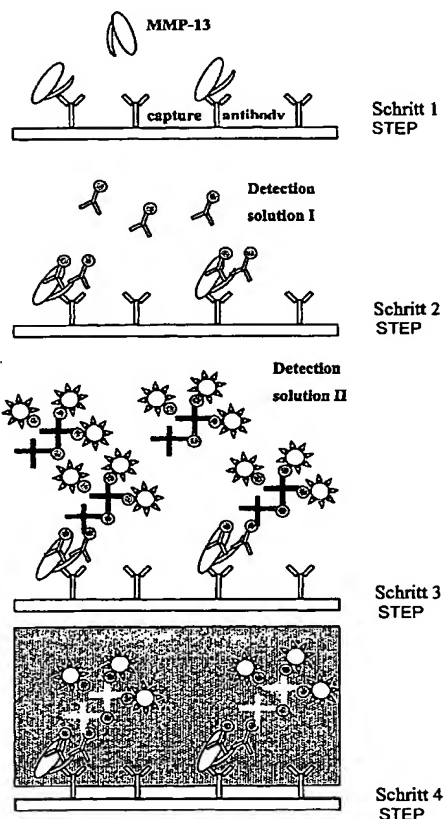
(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 33/573 (30) Angaben zur Priorität:
202 13 551.9 29. August 2002 (29.08.2002) DE
103 14 404.8 28. März 2003 (28.03.2003) DE
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/002864
(22) Internationales Anmeldedatum:
27. August 2003 (27.08.2003) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Aus-
nahme von US): INVITEK GESELLSCHAFT FÜR
BIOTECHNOLOGIE & BIODSIGN MBH [DE/DE];
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin (DE).
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ELISA KITS FOR DETECTING COLLAGENASE 3 AS A PROENZYME AND IN AN ACTIVATED FORM IN BODY
FLUIDS AND CELL CULTURE SUPERNATANTS

(54) Bezeichnung: ELISA-KITS ZUM NACHWEIS VON KOLLAGENASE 3 ALS PROENZYM UND IN AKTIVIERTER
FORM IN KÖRPERFLÜSSIGKEITEN UND ZELLKULTURÜBERSTÄNDEN

WO 2004/021007 A1



(57) Abstract: The invention relates to ELISA kits for detecting pro-collagenase 3 and activated collagenase 3 in body fluids, especially in human serum and synovial fluid, and in cell culture supernatants, and monoclonal antibodies which specifically recognise said antigens. Said ELISA kit comprises the following separately packed elements: a) a solid carrier comprising monoclonal antibodies which are bound thereto and sensitively and specifically bind human procollagenase 3 or activated collagenase 3; b) human recombinant procollagenase 3 or activated collagenase 3 as a standard for the quantitative determination of said enzyme; c) a buffer for producing a standard series of the recombinant collagenase 3; d) a buffer for diluting the body fluids to be analysed; e) a conjugate which is marked in such a way that it can be detected and which binds to collagenase 3; and f) a substrate which enables the visualisation of said conjugate which is marked in such a way that it can be detected. The monoclonal antibodies cited in a) are preferably monoclonal antibodies which are formed from the hybridoma with the deposit number DSM ACC 2572. Said ELISA kit can be used in medical fields, especially for medical diagnosis, especially for controlling the development of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and tumour diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ELISA-Kits zum Nachweis von Prokollagenase 3 und aktivierter Kollagenase 3 in Körperflüssigkeiten, insbesondere in Serum und Gelenkflüssigkeit des Menschen sowie in Zellkulturüberständen, und monoklonale Antikörper, die diese Antigene spezifisch erkennen. Der ELISA-Kit umfaßt in separater Verpackung wenigstens: a) einen festen Träger mit daran gebundenen monoklonalen Antikörpern, die sensitiv und spezifisch humane Prokollagenase 3 oder aktivierte Kollagenase 3 binden; b) humane rekombinante Prokollagenase 3 oder aktivierte Kollagenase 3 als Standard zur

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY



(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DETTLOFF, Matthias [DE/DE]; Jülicher Str. 6A, 13357 Berlin (DE). STROH, Thorsten [DE/DE]; Cunostrasse 59 A, 14193 Berlin (DE). SVESHNIKOV, Peter [RU/RU]; RCMDT Moskau, Sympheropolsky Blvd 37/14, Appartment 28, Moscow, 113303 (RU). BENDZKO, Peter [DE/DE]; Iflandstrasse 32, 12623 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, F.; Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- mit Angaben über hinterlegtes biologisches Material, eingereicht gemäss Regel 13bis, getrennt von der Beschreibung

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

quantitativen Bestimmung dieses Enzyms; c) ein Puffer zum Herstellen einer Standardreihe der rekombinanten Kollagenase 3; d) ein Puffer zum Verdünnen der zu untersuchenden Körperflüssigkeiten; e) ein detektierbar markiertes Konjugat, das an Kollagenase 3 bindet; und f) ein Substrat, das die Sichtbarmachung des detektierbar markierten Konjugats erlaubt, wobei es sich bei den unter a) genannten monoklonalen Antikörpern vorzugsweise um monoklonale Antikörper handelt, die von dem Hybridom mit der Hinterlegungsnummer DSM ACC 2572 gebildet werden. Anwendungsgebiete sind die Medizin und hier besonders die medizinische Diagnostik, insbesondere die Verlaufskontrolle von Rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus Erythematosus sowie von Tumorerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 03/02864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 280 687 B1 (TIKANOJA SARI HANNELE ET AL) 28 August 2001 (2001-08-28) Sp. 12, Zeilen 28 - 34, Sp. 15, Zeile 8 - Sp. 16, Zeile 10, Sp. 19, Zeilen 7 - 41, Sp. 19, Zeile 61 - Sp. 20, Zeile 24 ---	10-14, 19
X	WO 00 63698 A (SEPPER RUTH ;PRIKK KAIU (EE); RAULO SAARA (FI); TIKANOJA SARI (FI)) 26 October 2000 (2000-10-26) Ansprüche 1, 3, 7 - 11, 16 ---	10-15, 19
X	WO 98 29560 A (LOPEZ OTIN CARLOS ;FUJI YAKUHI KOGYO KK (JP); YOSHIDA SHIN ICHI ()) 9 July 1998 (1998-07-09) abstract --- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2004

Date of mailing of the international search report

02/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoesel, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 03/02864

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 58502 A (GROMNICA IHLE ERIKA ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); WERNICKE DIRK (DE) 5 October 2000 (2000-10-05) page 3, line 27 -page 5, line 25 ---	16
X	SELVAMURUGAN N PARTRIDGE N C: "Constitutive expression and regulation of collagenase-3 in human breast cancer cells" MOLECULAR CELL BIOLOGY RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA,, US, vol. 3, no. 4, 2000, pages 218-223, XP002957630 ISSN: 1522-4724 abstract -----	18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 03/02864

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 03/02864

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely:

1. claims 1-13

ELISA kit and selected antibody which binds specifically to collagenase 3 (mmp-13) and procollagenase 3;

2. claims 14, 15

antibody which binds specifically to collagenase 3 but has no affinity for procollagenase 3;

3. claim 16

use of collagenase 3 as diagnostic marker for inflammatory rheumatic diseases;

4. claim 17

use of collagenase 3 as diagnostic marker for lupus erythematosus;

5. claim 18

use of collagenase 3 as diagnostic marker for lupus erythematosus;

6. claim 18

use of collagenase 3 as diagnostic marker for tumour diseases;

7. claim 19

use of collagenase 3 as diagnostic marker for further mmp-13-associated diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/02864

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6280687	B1	28-08-2001	US 6143506 A	07-11-2000
WO 0063698	A	26-10-2000	AU 4121900 A	02-11-2000
			CA 2370418 A1	26-10-2000
			EP 1171770 A1	16-01-2002
			WO 0063698 A1	26-10-2000
			JP 2002542485 T	10-12-2002
WO 9829560	A	09-07-1998	WO 9829560 A1	09-07-1998
WO 0058502	A	05-10-2000	DE 19913428 A1	28-09-2000
			WO 0058502 A2	05-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patenzzahlen

PCT/DE 03/02864

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/573

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 280 687 B1 (TIKANOJA SARI HANNELE ET AL) 28. August 2001 (2001-08-28) Sp. 12, Zeilen 28 - 34, Sp. 15, Zeile 8 - Sp. 16, Zeile 10, Sp. 19, Zeilen 7 - 41, Sp. 19, Zeile 61 - Sp. 20, Zeile 24 ---	10-14, 19
X	WO 00 63698 A (SEPPEL RUTH ;PRIKK KAIU (EE); RAULO SAARA (FI); TIKANOJA SARI (FI)) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) Ansprüche 1, 3, 7 - 11, 16 ---	10-15, 19
X	WO 98 29560 A (LOPEZ OTIN CARLOS ;FUJI YAKUHI KOGYO KK (JP); YOSHIDA SHIN ICHI ()) 9. Juli 1998 (1998-07-09) Zusammenfassung --- -/-	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Januar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hoesel, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentschriften

PCT/DE 03/02864

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 58502 A (GROMNICA IHLE ERIKA ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); WERNICKE DIRK (DE) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Seite 3, Zeile 27 -Seite 5, Zeile 25 -----	16
X	SELVAMURUGAN N PARTRIDGE N C: "Constitutive expression and regulation of collagenase-3 in human breast cancer cells" MOLECULAR CELL BIOLOGY RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA,, US, Bd. 3, Nr. 4, 2000, Seiten 218-223, XP002957630 ISSN: 1522-4724 Zusammenfassung -----	18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/02864

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1 - 13

ELISA Kit und ausgewählter Antikörper, der spezifisch an Kollagenase 3 (mmp-13) und Prokollagenase 3 bindet

2. Ansprüche: 14, 15

Antikörper, der spezifisch an Kollagenase 3 bindet, aber keine Affinität zu Prokollagenase 3 aufweist

3. Anspruch : 16

Verwendung von Kollagenase 3 as diagnostischer Marker für entzündliche rheumatische Erkrankungen

4. Anspruch : 17

Verwendung von Kollagenase 3 as diagnostischer Marker für Lupus Erythematosus

5. Anspruch : 18

Verwendung von Kollagenase 3 as diagnostischer Marker für Lupus Erythematosus

6. Anspruch : 18

Verwendung von Kollagenase 3 as diagnostischer Marker für Tumorerkrankungen

7. Anspruch : 19

Verwendung von Kollagenase 3 as diagnostischer Marker für weitere mmp-13 assoziierte Erkrankungen

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen
PCT/DE 03/02864

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6280687	B1	28-08-2001	US	6143506 A	07-11-2000
WO 0063698	A	26-10-2000	AU	4121900 A	02-11-2000
			CA	2370418 A1	26-10-2000
			EP	1171770 A1	16-01-2002
			WO	0063698 A1	26-10-2000
			JP	2002542485 T	10-12-2002
WO 9829560	A	09-07-1998	WO	9829560 A1	09-07-1998
WO 0058502	A	05-10-2000	DE	19913428 A1	28-09-2000
			WO	0058502 A2	05-10-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.